

Clinical Application of Amiodarone Trials

Yoga Yuniadi

Amiodarone is a class-3 antiarrhythmia drug having a unique pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Some trials on amiodarone, from ARREST to ALIVE, showed its efficacy in acute phase or as chronic therapy of tachyarrhythmias. This article reviews clinical application of those trials.

(J Kardiol Indones. 2009;30:25-28)

Keywords: amiodarone, dosage, monitoring

Amiodaron adalah antiaritmia kelas 3 yang memiliki sifat farmakokinetik dan dinamik yang unik. Berbagai *trial* amiodaron telah dilakukan, mulai dari ARREST hingga ALIVE dengan hasil-hasil yang menunjukkan efektivitas amiodaron untuk terapi akut maupun sebagai obat jangka panjang takiaritmia. Pada tulisan ini diulas beberapa aplikasi klinis amiodaron yang didasarkan pada trial-trial tsb.

(J Kardiol Indones. 2009;30:25-28)

Kata kunci: amiodaron, dosis, monitoring

Alamat Korespondensi:

Dr. dr. Yoga Yuniadi, SpJP, Divisi Aritmia, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler FKUI dan Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jl S Parman Kav 87 Jakarta 11420, E-mail: yogayun@yahoo.com

Aplikasi Klinis Beberapa *Trial* Amiodaron

Yoga Yuniadi

Penggunaan amiodaron dewasa ini sudah sangat luas di Indonesia karena efektifitas obat ini telah teruji dalam berbagai trial dan mungkin juga karena sangat terbatasnya jenis antiaritmia yang tersedia di negara kita. Amiodaron adalah suatu antiaritmia yang memiliki sifat-sifat elektrofisiologi yang kompleks. Selain itu, amiodaron juga memiliki sifat farmakokinetik yang tidak biasa, dan beberapa efek samping yang serius. Oleh karena itu pemahaman yang baik mengenai obat ini sangat penting agar aplikasi klinisnya tepat dan aman.

Beberapa sifat farmakokinetik dan farmakodinamik penting

Amiodaron memiliki bioavailabilitas yang sangat bervariasi, yaitu berkisar antara 22 hingga 95%. Absorpsinya meningkat bila diminum bersamaan dengan makanan. Karena bersifat larut dalam lemak maka amiodaron ditemukan dalam konsentrasi yang tinggi di jaringan lemak dan otot, hati, paru dan kulit. Amiodaron juga dapat menembus sawar plasenta dan ditemukan pada air susu ibu.

Perlu diperhatikan bahwa buah jeruk besar (grapefruit) ataupun bentuk jus-nya dapat menghambat metabolisme amiodaron dan menyebabkan peningkatan konsentrasi amiodarone dalam darah. Waktu paruh amiodaron sangat panjang, rata-rata 58 hari.

Secara elektrofisiologis, amiodaron menyebabkan pemanjangan interval QT, memperlambat laju jantung dan konduksi AV node dengan menghambat

kanal kalsium dan reseptor beta, lalu dengan menghambat kanal kalium dan natrium menyebabkan pemanjangan masa refrakter dan perlambatan konduksi intrakardiak.

Dalam pemberian amiodaron secara intravena harus memperhatikan zat pelarut yang terkandung dalam preparat obat tersebut. Cordarone® memakai pelarut yang mengandung polysorbate 80 dan benzyl alkohol. Kedua zat kimia itu diperlukan karena amiodaron tidak larut dalam air, akan tetapi keduanya juga diketahui dapat menyebabkan efek inotropik negatif dan hipotensi. Oleh karena itu pemberian Cordarone® intravena harus dilakukan secara perlahan agar tidak terjadi hipotensi mendadak yang dapat merugikan. Saat ini di luar negeri sudah tersedia bentuk amiodaron intravena yang larut dalam air dan tidak mengandung zat-zat vasoaktif sehingga pemberian secara cepat tidak menjadi masalah.^{1, 2}

Beberapa aplikasi klinis trial Amiodaron

1. Aritmia Ventrikel Maligna

Asosiasi ahli aritmia Amerika Utara (Heart Rhythm Society) merekomendasikan amiodaron sebagai terapi pilihan pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri yang mengalami aritmia ventrikular. Hal itu didukung oleh hasil pada Amiodarone Trials Meta-Analysis (ATMA) dengan lebih dari 6500 pasien dari 13 penelitian acak terkontrol (RCT = randomized control trial). ATMA terdiri dari 8 trial pemberian amiodaron profilaksis

pada pasien yang baru mengalami infark miokard (termasuk EMIAT dan CAMIAT) serta 5 trial pada pasien dengan gagal jantung kongestif (termasuk CHF-STAT dan GESICA). Metanalisis ini mendapatkan hasil berupa sedikit penurunan kematian total per tahun dari 12,3% menjadi 10,9% dengan ARR (absolute risk reduction) 2,4% dan NNT (number need to treat) 42. Pada kelompok dengan gagal jantung kongestif saja, amiodaron menunjukkan hasil yang lebih nyata yaitu penurunan angka kematian dari 24,3% menjadi 19,9% dengan ARR sebesar 4,4% dan NNT 23.³

Pada studi ARREST (Amiodarone for Resuscitation after Out-of-hospital Cardiac Arrest due to Ventricle Fibrillation) meneliti lebih dari 500 pasien yang mengalami ventrikel fibrilasi (VF) yang resisten terhadap 3x DC syok. Pasien diberikan amiodaron atau plasebo secara intravena lalu tatalaksana selanjutnya mengikuti standar ACLS (Advanced Cardiac Life Support). Trial yang sangat kompleks ini menunjukkan bahwa amiodaron efektif diberikan pada VF yang resisten terhadap 3x DC syok, dimana angka survivalnya lebih tinggi saat masuk rumah sakit dibandingkan plasebo (44% vs 34%, $p = 0,03$).⁴ Mula kerja amiodaron intravena yang sudah terjadi dalam waktu kurang dari 30 menit sejak pemberian merupakan salah satu alasan efektifitas terapi akut pada aritmia ventrikel.²

Dalam pedoman ACLS tahun 2000, pemberian amiodaron intravena direkomendasikan untuk terapi takikardia kompleks QRS lebar dengan hemodinamik yang stabil. Di dalam pedoman itu amiodaron disebut sebagai terapi yang “possibly effective” (kelas IIb) untuk terapi pulseless ventricle tachycardia (VT) atau VF yang refrakter. Dilain pihak lidokain merupakan terapi standar yang dianjurkan pada keadaan itu, walaupun digolongkan kepada kelas terapi “indeterminate”.⁵ Kenyataan itu kurang sesuai dengan bukti yang didapat pada studi ALIVE (Amiodarone as Compared with Lidocaine for Shock-Resistant Ventricular Fibrillation). Pada studi acak terbuka itu, pemberian amiodaron pada pasien yang mengalami out-of-hospital VF yang tidak mempan dengan DC syok memberikan angka survival pada saat masuk rumah sakit yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang mendapat lidokain (27.7% vs 15.3%, $p = 0.05$).⁶ Pasien-pasien pasca infark yang mendapat amiodaron pada studi EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) dan CAMIAT (Canadian Myocardial Infarction Arrhythmia Trial)

terbukti menurunkan risiko relatif kematian karena aritmia hingga 61%.⁷ Tabel 1 memuat pedoman dosis amiodaron untuk terapi akut secara intravena.⁸

2. Pasien dengan ICD

Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa ICD (Implantable Cardioverter Defibrillation) memperbaiki survival pada pasien dengan NYHA kelas II atau III, fraksi ejeksi $\leq 35\%$ baik dengan dasar penyakit iskemik maupun bukan.^{9,10,11} Dibandingkan amiodaron maupun plasebo, ICD secara significant menurunkan risiko relatif kematian sebesar 23% ($p = 0,007$).⁹ Akan tetapi ICD tidak mencegah terjadinya aritmia ventrikel, oleh karena pemberian obat-obat antiaritmia tetap diperlukan. Pemberian amiodaron pada pasien yang telah dipasang ICD terbukti mengurangi kejadian syok terapi dan fibrilasi atrium (FA). Hasil dari trial OPTIC (Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients) menunjukkan bahwa pemberian amiodaron plus penghambat beta secara signifikan menurunkan risiko DC syok dibandingkan pemberian penghambat beta saja (HR 0,27; 95% CI 0,14-0,52; $p < 0,001$) dan sotalol (HR 0,43; 95% CI 0,22-0,85; $p = 0,02$). Akan tetapi perlu diperhatikan bahwa efek samping terhadap paru dan tiroid serta bradikardi yang simtomatik pada trial tersebut lebih sering didapatkan pada pasien yang mendapat amiodaron.¹²

3. Fibrilasi Atrial

Sekalipun belum mendapat rekomendasi FDA, amiodaron telah digunakan untuk terapi fibrilasi atrium (FA). Hasil studi AFFIRM¹³ (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) memang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan survival antara pendekatan terapi FA dengan cara *rate control* ataupun *rhythm control*, akan tetapi para ahli berkeyakinan bahwa irama sinus, yang fisiologis, seharusnya memberikan hasil yang lebih baik. Kontribusi *atrial kick* saat irama sinus akan sangat bermanfaat dalam meningkatkan curah jantung terutama pada pasien dengan disfungsi sistolik. *Rhythm control* dengan pemberian amiodaron, sebagaimana ditunjukkan pada metaanalisa yang dilakukan oleh Chevalier dkk¹⁴, menunjukkan hasil konversi ke irama sinus dalam waktu 24 jam yang lebih baik dibandingkan dengan plasebo. Akan tetapi amiodaron lebih inferior atau setaraf dibandingkan dengan antiaritmia kelas IC dan lebih baik daripada diltiazem.¹⁵ Amiodaron juga

lebih baik dibandingkan sotalol dan propafenon untuk mempertahankan irama sinus pada lebih dari 400 pasien dengan riwayat FA yang diamati selama 16 bulan (65% vs 37%, ARR 28%, NNT 3,6).¹⁶ Harus diperhatikan bahwa pada kelompok pasien yang asimtomatik, upaya *rhythm control* baik dengan amiodaron maupun antiaritmia lainnya tidaklah bermanfaat bahkan akan menambah risiko proaritmia.

Pemberian amiodaron intravena untuk terapi FA dengan respons ventrikel yang cepat, akhir-akhir ini semakin sering dipakai. Suatu metaanalisa terhadap 18 trial acak terkontrol amiodaron memiliki kemampuan mengkonversi ke irama sinus yang sama dibandingkan obat antiaritmia lainnya (72.1% vs 71.9%, secara berturutan).¹⁷

Pada pasien-pasien dengan gagal jantung kongestif, amiodaron juga menunjukkan hasil yang lebih baik untuk konversi dan mempertahankan irama sinus dibandingkan dengan plasebo. CHF-STAT trial menunjukkan konversi ke irama sinus sebesar 31% pada kelompok amiodaron dibandingkan 8% pada plasebo ($p = 0,002$).¹⁸

4. Perioperatif Aritmia

Aritmia perioperatif merupakan masalah yang kerap ditemui, dengan insiden mencapai hampir 50% pada operasi jantung. Peningkatan tonus adrenergik dianggap paling bertanggung-jawab sebagai penyebabnya.

FA terjadi pada 16% pasien yang menjalani CABG. FA pasca operasi berhubungan dengan peningkatan kematian di rumah sakit, stroke dan masa rawat. Pengamatan jangka 4 sampai 5 tahun menunjukkan survival yang lebih jelek pada pasien yang mengalami FA pasca operasi.¹⁹ Suatu studi acak buta ganda yang dipublikasikan pada tahun 1999 mendapatkan bahwa amiodaron intravena 1 gram perhari yang diberikan selama 2 hari, efektif menurunkan insidens FA pasca operasi jantung terbuka.²⁰ Pada pasien FA dengan penyakit jantung reumatik yang telah mengalami operasi katup mitral, pemberian amiodarone dengan atau tanpa DC syok efektif untuk konversi dan mempertahankan irama sinus dalam masa pengamatan selama 17 bulan.²¹ Kombinasi amiodarone oral dengan golongan penghambat beta juga efektif untuk profilaksis FA setelah suatu operasi jantung terbuka.

5. Aritmia Ventrikel Non-sustained

Trial amiodarone pada takikardi ventrikel yang non-sustained dilakukan pada pasien dengan kardiomiopati. Dalam hal ini

Efek samping

Efek samping cukup sering terjadi pada pemberian amiodaron 400 mg/hari atau lebih, yaitu dialami

Tabel 1. Cara pemberian dan dosis amiodaron

Indikasi	Cara Pemberian	Dosis	Efek samping
Aritmia yang mengancam jiwa	IV, Rawat Inap	150 mg IV bolus dalam 10 menit (jika perlu dapat diulang dalam 10-30 menit), lalu 1 mg per menit selama 6 jam, kemudian 0,5 mg per menit selama 18 jam lalu turunkan dosis IV atau ganti dengan oral bila mungkin	Hipotensi, bradikardia, AV blok
Aritmia Ventrikel	Oral, Rawat Inap	800-1600 mg per hari dibagi dalam 3 dosis hingga mencapai dosis total 10 gram, dilanjutkan dengan 200-400 mg per hari	Bradikardia, QT panjang, gangguan GIT, konstipasi, jarang timbul TdP
Fibrilasi atrial	Oral, Rawat inap atau rawat jalan	600-800 mg per hari dibagi jadi 3 dosis hingga mencapai total 10 gram (bisa memakai dosis oral lebih tinggi atau dosis IV bila pasien tidak stabil dalam rawat inap), kemudian 200 mg per hari	Bradikardia, QT panjang, gangguan GIT, konstipasi, jarang timbul TdP

IV = intravena, GIT= gastrointestinal tract, TdP= torsade d'pointes (modifikasi dari Ref. 8)

oleh $\frac{3}{4}$ pasien dan 7-18% di antaranya berhenti menggunakan amiodaron. Efek samping yang paling serius adalah keracunan paru, eksaserbasi aritmia dan injuri pada hepar. Umumnya efek samping akan kembali normal dengan penghentian terapi amiodaron. Kebanyakan efek samping terjadi pada pemakaian lebih dari 6 bulan.

Insidens neuropati optik, yaitu efek samping paling serius di mata, berkisar antara 0.36 hingga 2%. Neuropati optik akibat amiodaron terjadi secara perlahan menimbulkan kehilangan penglihatan bilateral dan edema diskus.

Insidens Amiodarone-induced pulmonary toxicity (AIPT) berkisar 1-17%, biasanya berupa pneumonitis akut dan fibrosis kronis yang bisa mengancam jiwa. Pada pemakaian amiodaron 200 mg per hari kejadian AIPT berkisar 0,1-0,5% yang meningkat jadi 5-15% pada pemakaian 500 mg per hari. Pada 5 hingga 10% kasus, AIPT bersifat fatal dan jika terjadi gagal nafas akut maka mortalitasnya mencapai 50-100%. Mekanisme AIPT adalah kerusakan jaringan paru akibat akumulasi fosfolipid. AIPT dapat sembuh bila terdiagnosis dini. AIPT ditandai dengan batuk nonproduktif yang progresif, dispnoe, penurunan berat badan dan mungkin demam.

Amiodarone-induced hypothyroidism lebih sering terjadi di daerah yang cukup asupan yodiumnya dibanding daerah dengan defisiensi yodium. Lebih sering terjadi pada wanita dan orang tua. Manifestasi klinisnya berupa fatig, letargi, bradikardi, dispneu, intoleransi dingin, kulit kering, berat badan naik, konstipasi dan nafsu makan berkurang. Berbeda dengan hipotiroid, Amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) lebih sering terjadi di daerah dengan defisiensi yodium dan terutama terjadi pada pria (3:1). AIT ditandai dengan peningkatan signifikan T4 dan/atau T3 serum. Jika AIT terjadi pada pasien dengan disfungsi tiroid sebelumnya maka disebut AIT tipe I, sedangkan tipe II terjadi pada pasien tanpa disfungsi tiroid sebelumnya. Manifestasi klinis AIT berupa palpitasi, SVT, BB turun, berkeringat, kelemahan otot, tremor, insomnia dan *mood swings*. Pada AIT tipe I, kadar interleukin-6 serum normal atau sedikit meningkat, uptake iodine radioaktif 24 jam oleh kelenjar tiroid normal atau meningkat dan terdapat peningkatan vaskularisasi. Pada tipe II, kadar interleukin-6 serum meningkat signifikan, dengan uptake iodine radioaktif yang rendah dan vaskularisasi normal.²²

Masih banyak efek samping lain amiodaron yang mengenai berbagai organ akan tetapi efek samping yang telah dijelaskan di atas merupakan efek samping serius yang patut diperhatikan dalam pemberian amiodaron.

Reaksi obat

Jika kita cek di www.drug.com mengenai interaksi amiodarone dengan obat-obat lain, tercatat ada 230 interaksi mayor, 262 interaksi sedang dan 79 interaksi minor. Suatu jumlah yang perlu mendapat perhatian serius dokter yang meresepkannya. Amiodaron menyebabkan pemanjangan interval QT, oleh karena itu pemberian obat-obat yang dapat menimbulkan hipokalemia dan/atau hipomagnesemia harus dihindari karena dapat meningkatkan risiko aritmia ventrikel. Beberapa obat yang sering digunakan di bidang kardiologi seperti warfarin, simvastatin, penghambat beta, verapamil, diltiazem, diuretik, beta agonist (alupent), digoxin dsb.

Amiodaron dapat meningkatkan efek warfarin dengan cara inhibisi CYP450 2C9 yang berfungsi untuk metabolisme S-warfarin di hepar. Keadaan yang serupa akan terjadi juga pada antikoagulan oral yang lain sehingga dapat menimbulkan hipoprotrombinemia dan perdarahan. Peningkatan efek antikoagulan terjadi setelah pemberian amiodaron satu minggu atau lebih dan bertahan beberapa bulan setelah amiodaron dihentikan.

Penggunaan bersama amiodarone dengan simvastatin dan lovastatin dosis tinggi dapat meningkatkan risiko miopati. Dilaporkan kejadian miopati hingga 6% pada pemberian 80 mg simvastatin bersama amiodaron. Mekanismenya adalah hambatan CYP450 3A4 di interstinal dan hepar yang menyebabkan bioavailabiliti dan menurunkan klirens simvastatin. Secara umum, dapat dikatakan bahwa risiko miopati meningkat pada dosis statin yang lebih tinggi.

Pemberian amiodaron bersama digoksin akan meningkatkan kadar digoksin serum hingga 100% sehingga menyebabkan intoksikasi. Peningkatan ini lebih tinggi lagi pada anak-anak. Amiodaron diduga meningkatkan waktu transit intestinal, menurunkan klirens renal dan distribusi volume, mengubah ikatan protein digoksin, dan induksi hipotiroid ; semuanya itu berkontribusi pada peningkatan kadar digoksin serum.²³

Kesimpulan

Amiodaron efektif dan aman digunakan pada spektrum takiaritmia yang cukup luas, baik atrial maupun ventrikuler. Penting untuk memberikan amiodaron dengan dosis yang mengacu pada berbagai trial.

Daftar Pustaka

1. Somberg JC, Timar S, Bailin SJ, Lakatos F, Haffajee CI, Tarjan J, dkk. Administration of a new aqueous formulation of intravenous amiodarone. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 576 – 81
2. Gallik DM, Singer I, Meissner MD, Molnar J, Somberg JC. Hemodynamic and surface electrocardiographic effects of a new aqueous formulation of intravenous amiodarone. *Am J Cardiol* 2002; 90: 964 – 8
3. Amiodarone Trial Meta-Analysis Investigator. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trial. *Lancet.* 1997; 350: 1417 – 24
4. Kudenchuck PJ, Cobb LA, Copass MK, dkk. Amiodarone for Resuscitation after Out-of-hospital Cardiac Arrest due to Ventricle Fibrillation. *N Engl J Med.* 1999; 341: 871 – 8
5. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 6: advanced cardiovascular life support: section 1: introduction to ACLS 2000: overview of recommended changes in ACLS from the guidelines 2000 conference. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000;102 (8 suppl):I86-9.
6. Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricle fibrillation. *N Engl J Med.* 2002; 346: 884 – 90
7. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, Camm AJ, Cairns JA, Julian DG, et al. Amiodarone interaction with β -blockers. Analysis of the merged EMIAT and CAMIAT databases. *Circulation.* 1999; 99: 2268 – 75
8. Siddoway LA. Amiodarone: Guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician.* 2003; 68: 189 – 96
9. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005; 352: 225 – 37
10. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus Implantable Cardioverter-Defibrillator Trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia (AMIOVIRT). *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1707 – 12
11. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al., for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators, Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2002; 346: 877 – 83
12. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA.* 2006; 295: 211 – 3
13. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, dkk. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1825 – 33
14. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, dkk. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 255 – 62
15. Hohnloser SH, Kuck K, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF). *Lancet.* 2000; 356: 1789 – 94
16. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, dkk. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2000; 342: 13 – 20
17. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation.* 1998; 98: 2574 – 9
18. Hilleman DE, Spinler SA. Conversion of recent onset atrial fibrillation with intravenous amiodarone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 66 – 74
19. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, dkk. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 742 – 8
20. Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb SO, Dudek A, Lowry DR. Intravenous amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the amiodarone reduction in coronary heart (ARCH) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 343 – 7
21. Skoularigis J, Rothlisberger C, Skudicky D, Essop MR, Wisenbaugh T, Sareli P. Effectiveness of amiodarone and electrical cardioversion for chronic rheumatic atrial fibrillation after mitral valve surgery. *Am J Cardiol.* 1993; 72: 423 – 7

22. <http://www.drugs.com/sfx/amiodarone-side-effects.html>. Diunduh: 12 Oktober 2009.
23. <http://www.drugs.com/drug-interactions/amiodarone-index.html>. Diunduh: 12 Oktober 2009.